临床研究

血清同型半胱氨酸测定在糖尿病肾病中的临床意义

王冬梅，张秋波
茂名石化医院，广东 茂名 525011

摘要：目的 探讨分析糖尿病肾病中血清同型半胱氨酸(Hcy)的变化和其炎症因子的相关性。**方法** 选取2012年2月~2016年8月于我院就诊的2型糖尿病肾病患者共160例，根据尿白蛋白排泄率和血肌酐水平分为单纯糖尿病组(DM组)、早期糖尿病肾病组(EDN组)、糖尿病肾病组(CDN组)和肾功能衰竭组(CRF组)，以40例健康体检者作为对照组，比较各组患者的Hcy值及生化指标，分析Hcy其糖尿病肾病患者炎症因子IL-1、IL-6、TNF-α和hsCRP的相关性。**结果** 5组患者比较，其GLU、HbA1c、UREA、Cr、TP、ALB、TCH和TG差异均有统计学意义(P<0.01)；Hcy差异有统计学意义(F=27.452，P<0.01)；hsCRP、TNF-α、IL-1和IL-6差异有统计学意义(P<0.01)；血清Hcy水平和hsCRP存在显著的正相关(r=0.624，P<0.01)、和TNF-α存在正相关(r=0.557，P<0.01)、和IL-1存在显著正相关(r=0.568，P<0.01)、和IL-6存在显著正相关(r=0. 417，P=0.017)。**结论** Hcy在糖尿病肾病中病情进展中具有重要作用，可作为糖尿病肾病患者肾血管损伤及病情进展评价的重要指标，且与hsCRP、IL-1、IL-6和TNF-α具有显著的相关性。

关键词： 血清同型半胱氨酸；糖尿病肾病；白介素1；白介素6；肿瘤坏死因子α

Clinical significance of serum homocysteine detection in diabetic nephropathy

WANG Dongmei, ZHANG Qiubo
Maoming Petrochemical Industry Hospital, Maoming 525011, China

Abstract: Objective To study the serum homocysteine (Hcy) level in diabetic nephropathy patients and the its correlation of the inflammatory factors. **Methods** From February 2012 to August 2012, a total of 160 patients with type 2 diabetic nephropathy were selected in our hospital, according to the urinary albumin excretion rate and serum creatinine level, which is divided into diabetes mellitus group (DM group), early diabetic nephropathy (EDN) group, diabetic nephropathy group (CDN) and renal failure (CRF) group, 40 cases of healthy physical examination as the control group, comparing the patients' Hcy level and their biochemical index in the five group patients, to analyze the correlation between the Hcy level and the inflammatory factor, such as IL-6, IL-1 TNF-*α* and hsCRP. **Results** GLU、HbA1c、UREA、Cr、TP、ALB、TCH and TG in the five group patients had no significant difference (P<0.01), the five patients of Hcy comparative differences were statistically significant (F=27.452, P<0.01), the inflammation indicator in the five patients, including hsCRP, TNF-*α*, IL-1 and IL-6 comparison had significant difference (P<0.01), the serum Hcy levels had significant positive correlation with hsCRP (r=0.624, P<0.01), the serum Hcy levels had significant positive correlation with TNF-*α* (r=0.557, P<0.01), the serum Hcy levels had significant positive correlation with IL-1 (r=0.568, P<0.01), serum Hcy levels had significant positive correlation with IL-6 (r=0. 417, P=0.017). **Conclusion** Hcy plays a great important role in the progression of diabetic nephropathy, it can be used as the important indexes for evaluation of renal vascular injury and disease progression in DN patients, and has significant positive correlation with hsCRP, IL-1, IL 6 and TNF-*α*.

Keyword: serum homocysteine; diabetic nephropathy; interleukin 1; interleukin 6; tumor necrosis factor-α

糖尿病肾病是糖尿病主要微血管病变之一，也是导致肾功能不全的重要原因[1]。由糖尿病引起的肾脏的病变包括肾微血管的损伤、肾小球滤过膜的破坏严重加快了糖尿病肾病患者的病情进展[2]。对于糖尿病肾病患者，如何对早期肾微血管损伤进行有效地诊断和评估，目前仍是临床研究的难点[3]。有研究指出，在糖尿病肾病中，特别是血液中的炎症因子与糖尿病肾病的病情进展具有密切的相关性[4]，其中各种炎症因子可参与促使肾小球基底膜的炎症反应，导致基底膜发生增厚，进一步导致了2型糖尿病患者的病情进展[5]。血清同型半胱氨酸(Hcy)是目前临床中用于评价心脑血管病变的重要指标之一，Hcy也与糖尿病的病情进展具有密切的关系[6]。但其能否作为糖尿病肾病患者中的血管病变程度的评价指标，同时其与糖尿病肾病中的炎症因子具体的相关性如何，目前研究比较少。因此，本研旨在探讨糖尿病肾病中Hcy的变化和其炎症指标的相关性。

收稿日期：2017-02-06
作者简介：王冬梅，E-mail: dongmei0118@126.com；

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用前瞻性研究，选取2014年6月~2016年10月

于本院就诊的糖尿病肾病患者共160例，纳入标准：(1)符合2型糖尿病诊断标准[7]，并确诊病程2年以上；(2)年龄于18~70岁；排除标准：(1)外伤所导致的急性肾损伤患者；(2)合并慢性肾炎患者；(3)合并急性尿道感染的患者；(4)合并自身免疫性疾病患者；(5)慢性肝炎或肝功能严重受损的患者；(6)合并恶性肿瘤患者；(7)1个月内出现全身感染性疾病的患者。本研究均获得患者知情同意和医院伦理委员会批准。

1.2 分组方法

根据尿白蛋白排泄率(UAER)和血肌酐(Scr)水平分为单纯糖尿病组(DM组)，早期糖尿病肾病组(EDN组)，糖尿病肾病组(CDN组)，肾功能衰竭组(CRF组)。DM组为UAER<30 mg/24 h；EDN组为UAER30~300 mg/24 h；CDN组为肾UAER>300 mg/24 h，CRF组为Scr>133 μmol/L，所有指标均至少在3个月内进行2次以上检测，取平均值进行判断，其中160例患者中，DM组共有42例，EDN组共有47例，CDN组共有44例，CRF组27例，对照组40例。

1.3 检测指标

一般资料记录：记录所有患者的年龄、性别、体质量指数，记录糖尿病患病时间。血液样本采集：所有患者于禁食12 h后空腹抽取静脉血，样本用真空采血管采集，采集后迅速用离心机离心，血清和血浆样品检测前在−80 ℃冰箱进型保存。所有患者检测的指标包括：空腹血糖(GLU)、糖化血红蛋白(HbA1c)、尿素(UREA)、肌酐(Cr)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、总胆固醇(TCH)、甘油三酯(TG)、超敏C反应蛋白(hsCRP)，采用贝克曼BXC600全自动生化分析仪。

Hcy、肿瘤坏死因子(TNF-α)、白介素-1(IL-1)和白介素-6(IL-6)的检测均采用酶联免疫吸附定量试验法(ELISA)，检测试剂盒购自北京晶美生物科技，操作步骤严格按照说明书进行。

1.4 统计学方法

采用SPSS24.0软件进行数据统计，连续变量资料以均数±标准差或中位数和四分位间距表示，正态分布资料多组间比较采用单因素方差分析，进一步组间比较采用SNK检验，非正态分布数据多组数据间比较采用Kruskal-Wallis检验，组间比较采用Bonferroni法校正后采用Mann-Whitney U检验，计数资料采用卡方检测，进一步采用Fisher精确检验。采用Spearman相关分析方法分析血清Hcy水平与各项炎症指标的相关性，P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

纳入研究的5组患者之间年龄差异无统计学意义(F=2.42, P=0.121)，性别比例差异无统计学意义(χ^2=0.755, P=0.944)，体质量指数比较差异也没有统计学意义(F=1.137, P=0.314)，其中4组不同分期的患者之间的患病时间差异具有统计学意义(F=9.447, P<0.05)，CRF组患者显著高于DM、EDN和CDN组(P<0.05)，CDN组显著高于DM和EDN组(P<0.05，表1)。

表1 5组患者之间的一般资料对比

组别	n	年龄(岁)	性别(男/女)	体质量指数(kg/m^2)	患病时间(年)
DM组	42	57.7±6.5	17/25	22.43±1.89	5.2±4.1
EDN组	47	56.5±5.8	23/24	23.31±2.14	7.6±3.7*
CDN组	44	57.1±6.3	21/23	22.83±1.77	9.1±3.3$^{*\triangle}$
CRF组	27	56.8±6.6	12/15	22.52±1.53	11.4±5.2$^{*\triangle\square}$
对照组	40	56.3±8.2	18/22	23.14±1.84	-
P		0.121	0.944	0.314	<0.05

$^{*}P$<0.05 *vs* DM组；$^{\triangle}P$<0.05 *vs* EDN组；$^{\square}P$<0.05 *vs* CDN组.

2.2 生化及炎症指标比较

5组患者中，TCH和TG的差异无统计学意义(F=1.427, P=0.186；F=2.785, P=0.118)，GLU、HbA1c、UREA、Cr、TP、ALB、TCH和TG的差异均具有统计学意义(P<0.01)，Hcy差异均具有统计学意义(F=27.452, P<0.01)，其中CRF组患者显著高于DM、EDN、CDN和对照组，CDN组显著高于EDN、DM和对照组，EDN显著高于DM和对照组，差异具有统计学意义(P<0.01)。5组患者中的炎症指标，hsCRP、TNF-α、IL-1和IL-6差异具有统计学意义(P<0.01，表2)。

2.3 Hcy与炎症指标的相关性分析

血清Hcy水平和hsCRP存在显著的正相关(r=0.624, P<0.01)，血清Hcy水平和TNF-α存在正相关(r=0.557, P<0.01)，血清Hcy水平和IL-1存在显著的正相关(r=0.568, P<0.01)，血清Hcy水平和IL-6存在显著正相关(r=0. 417, P=0.017，表3)。

3 讨论

糖尿病肾病是由于长期的高血糖状态导致肾脏血流动力学异常，同时也影响了肾脏的局部代谢，导致肾小管和肾小球受损，引起肾功能障碍[8]。糖尿病肾病患者存在持续的炎症反应状态，其中炎症因子在糖尿病肾病的病情进展中具有的促进作用[9]。同时，唐代谢的紊乱直接导致了糖尿病肾病患者的糖基化终末产物升高，加快了肾小球基底膜、系膜纤维化转变，再结合长期存在的炎症因子，导致了肾小球的进一步硬化和功能不全[10]。Hcy是蛋氨酸脱甲基代谢的产物之一，其在正常的情况下经肾脏代谢，在

糖尿病肾病的代谢紊乱情况下，Hcy转化障碍进入血中，其可促进氧自由基的产生和影响内皮功能，导致肾微小血管损伤[11]。研究[12]指出，Hcy与各种大血管病变具有显著的相关性，Hcy与糖尿病肾病患者的微血管病变也具有密切的联系，但对于Hcy与不同病情严重程度的患者是否存在相关性，同时Hcy与糖尿病肾病患者中的炎症因子的关系目前研究得比较少，因此，本研究旨在探讨其中的关系。

表2 5组患者之间的生化及炎症指标对比

指标	GLU (mmol/L)	HbA1c (%)	UREA (mg/dL)	Cr (μmol/L)	TP (g/L)	ALB (g/L)	TCH (mmol/L)	TG (mmol/L)	hsCRP (mg/L)	Hcy (μmol /L)	TNF-α (pg/mL)	IL-1 (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)
DM组 (*n*=42)	8.7±2.9*	7.2±1.3*	21.4±5.3	61.9±8.8	67.5±5.2	42.4±3.1	4.8±1.2	1.7±0.6	3.2(5.4)*	9.2±2.1*	3.2(3.3)	22.6(23.2)*	3.2(3.3)*
EDN组 (*n*=47)	9.8±3.2$^{*\triangle}$	7.9±1.8*	126.4±12.6$^{*\triangle}$	95.3±16.5$^{*\triangle}$	60.7±8.7$^{*\triangle}$	36.6±6.3$^{*\triangle}$	5.1±1.2	2.0±0.8*	16.7(16.2)$^{*\triangle}$	11.8±2.8$^{*\triangle}$	9.7(8.6)$^{*\triangle}$	48.7(42.5)$^{*\triangle}$	4.4(4.6)$^{*\triangle}$
CDN组 (*n*=44)	11.2±3.7$^{*\triangle\square}$	8.8±1.9$^{*\triangle\square}$	435.3±31.2$^{*\triangle\square}$	114.6±18.4$^{*\triangle\square}$	55.2±8.1$^{*\triangle\square}$	34.1±3.1$^{*\triangle}$	5.2±1.3	1.9±0.7	27.3(28.2)$^{*\triangle\square}$	16.2±3.7$^{*\triangle\square}$	17.8(12.2)$^{*\triangle\square}$	67.8(47.2)$^{*\triangle\square}$	6.6(7.1)$^{*\triangle\square}$
CRF组 (*n*=42)	13.2±4.3$^{*\triangle\square\circ}$	9.1±2.2$^{*\triangle\square}$	664.3±41.3$^{*\triangle\square\circ}$	484.6±79.3$^{*\triangle\square\circ}$	47.7±5.9$^{*\triangle\square\circ}$	32.4±5.5$^{*\triangle\square}$	5.3±1.4*	2.2±0.6$^{*\square}$	37.2(26.4)$^{*\triangle\square\circ}$	26.2±3.7$^{*\triangle\square\circ}$	24.5(21.4)$^{*\triangle\square\circ}$	78.4(57.6)$^{*\triangle\square\circ}$	8.4(7.1)$^{*\triangle\square\circ}$
对照组 (*n*=40)	4.9±1.1	5.1±0.7	18.4±5.7	59.4±8.5	71.4±4.2	42.7±2.2	4.9±1.4	1.8±0.9	2.1(1.9)	7.2±3.4	2.8(1.7)	12.6(5.2)	2.1(1.4)
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.217	0.186	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

$^{*}P<0.05$ *vs*对照组；$^{\triangle}P<0.05$ *vs* DM组；$^{\square}P<0.05$ *vs* EDN组；$^{\circ}P<0.05$ *vs* CDN组.

表 3 Hcy与炎症指标的相关性分析

指标	*r*	*P*
hsCRP	0.624	<0.01
TNF-α	0.557	<0.01
IL-1	0.568	<0.01
IL-6	0.417	0.017

本研究中通过对纳入研究的糖尿病肾病患者根据其病情进行分组，在一般资料对比中，可以明确患病时间是糖尿病肾病病情恶化的一项重要的因素。同时比较5组患者的生化指标，包括GLU、HbA1c、UREA和Cr均提示了5组患者长时间的血糖控制状况和肾功能之间的差异，同时5组患者之间的TP、ALB、TCH和TG比较差异均具有统计学意义，这表明糖尿病肾病患者慢性病情中尿蛋白排泄增多，因此总的蛋白、白蛋白均显著下降，这也直接反应了5组患者之间的病情严重程度[13]。TCH和TG是糖尿病患者脂代谢异常的表现，其主要表现在长期蛋白尿下的TCH、TG和LDL-C增高、HDL-C下降，脂肪代谢异常后，容易导致脂肪在肾小球的沉积，导致肾小球硬化加重[14]。而肾脏是代谢Hcy的主要场所，难以排出的Hcy进一步引起微血管平滑肌增殖，也导致Hcy的排泄恶性循环导致进一步升高[15]。因此在本研究结果中显示，根据糖尿病肾病患者的病情严重Hcy水平趋势是显著升高的，研究[16]指出，Hcy能借助活性氧物质促进内皮细胞组织发生氧化应激，导致内皮损伤，这表明Hcy水平升高不但反映了肾小球不断损伤，同时Hcy水平也直接反映了糖尿病肾病的病情变化。

IL-1和IL-6是直接由于炎症细胞诱发的细胞功能因子，同时在IL-1和IL-6的刺激下，TNF-α也会进行一步释放，导致NO的增加，促进糖尿病肾病患者的炎症反应，影响糖尿病肾病血管内皮的功能[17]，进一步导致肾功能受损。对于糖尿病肾病患者，其慢性炎症因子是长期存在的[18]，本研究结果显示，对于病情越重的患者，其IL-1、IL-6和TNF-α也会升高，而且与病情的严重程度具有一定的相关性。hsCRP是反映慢性炎症的敏感性指标，本研究结果显示随着病情严重程度的增加，其也呈逐渐上升的趋势。进一步分析Hcy水平和hsCRP、IL-1、IL-6和TNF-α的相关性，结果均显示Hcy水平和该四项炎症指标具有显著的相关性，表明Hcy也参与了糖尿病肾病中的炎症反应，其具体的机制可能为Hcy促进了血管内皮的氧化应激所产生的中间产物，参与了血管的炎症进展，这也提示了慢性炎症中Hcy参与其中并发挥了媒介的作用[19]。对于具体Hcy如何参与其中的具体机制，仍需要一步进行深入研究。

综合上述，Hcy在糖尿病肾病中病情进展中具有重要作用，其可作为DN患者肾血管损伤及病情进展评价的重要指标，且与hsCRP、IL-1、IL-6和TNF-α具有显著的相关性。

参考文献:

[1] Yano Y, Fujimoto S, Kramer H, et al. Long-term blood pressure variability, new-onset diabetes mellitus, and new-onset chronic kidney disease in the Japanese general population[J]. Hypertension, 2015, 66(1): 30-6.

[2] Blázquez AM, López JM, Martínez SC. Mechanisms involved in the Genesis of diabetic nephropathy[J]. Curr Diabetes Rev, 2010, 6(2): 68-87.

[3] 张晓会, 赵 伟, 郑 晓, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值与2型糖尿病微血管病变的相关性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(9): 752-4.

[4] Katagiri D, Doi K, Matsubara T, et al. New biomarker panel of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and endotoxin activity assay for detecting sepsis in acute kidney injury[J]. J Crit Care, 2013, 28(5): 564-70.

[5] 李仁达, 夏苏蕾. 糖尿病肾病患者与炎症因子及胰岛素抵抗关系的研究[J]. 宁夏医学杂志, 2007, 29(6): 520-2.

[6] 亓海萍, 吕卫华, 武 琳. 糖化血红蛋白、同型半胱氨酸及尿微量白蛋白与2型糖尿病合并肾脏微血管病变的关系研究[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(11): 1840-3.

[7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2015, 22(3): 26-89.

[8] Zheng JM, Yao GH, Cheng Z, et al. Pathogenic role of mast cells in the development of diabetic nephropathy: a study of patients at different stages of the disease[J]. Diabetologia, 2012, 55(3): 801-11.

[9] 李艳红, 黎 艳, 李 莉, 等. 维生素D联合盐酸吡格列酮干预对糖尿病肾病患者血清炎症因子的影响[J].广东医学,2016,37(1):125-7.

[10]许敏玲, 袁 帅, 丁德良. 糖尿病肾病不同进展阶段的微炎症状态及其干预治疗研究[J]. 解剖学研究, 2010, 32(2): 121-5.

[11]Zanotti S, Canalis E. Hairy and enhancer of split-related with YRPW motif (HEY)2 regulates bone remodeling in mice[J]. J Biol Chem, 2013, 288(30): 21547-57.

[12]甄卓丽, 陈晓铭, 周 飞, 等. 2型糖尿病肾病患者血清同型半胱氨酸水平的变化及意义[J]. 广东医学, 2015, 12(16): 2556-7.

[13]乔丽丽, 李冬娥. 血清同型半胱氨酸与2型糖尿病肾病的关系[J]. 中华全科医学, 2011, 9(6): 874-5.

[14]周玉萍, 迟海燕, 王永笛. 糖尿病肾病不同分期血清同型半胱氨酸、三酰甘油、总胆固醇水平的变化[J].疑难病杂志,2014,13(11): 1137-9.

[15]Piwkowska A, Rogacka D, Audzeyenka I, et al. High glucose concentration affects the oxidant-antioxidant balance in cultured mouse podocytes[J]. J Cell Biochem, 2011, 112(6): 1661-72.

[16]Fang X, Dong L, Chen WB, et al. Correlation of homocysteine with diabetic microangiopathy and the change after drug intervention[J]. J South Med Univ, 2016, 36(11): 1573-6.

[17]朱春海, 卢益中. 糖尿病患者血清C反应蛋白、肿瘤坏死因子α、白细胞介素6与微量白蛋白尿的关系研究[J].中国医师进修杂志, 2010, 33(31): 51-2.

[18]Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Clin Sci (Lond), 2013, 124(3/4): 139-52.

[19]Fallahzadeh MK, Dormanesh B, Sagheb MM, et al. Effect of addition of silymarin to renin-angiotensin system inhibitors on proteinuria in type 2 diabetic patients with overt nephropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Am J Kidney Dis, 2012, 60(6): 896-903.